UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1946-1947 n° 93

Hémorragies utérines par implantation d'œstradiol chez les femmes non hystérectomisées

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 16 Juillet 1947

par

JEAN-GEORGES LABORDE

né à LA REOLE (Gironde), le 23 Novembre 1920

Examinateurs de Thèse

MM. CREYX, professeur.... Président
PAPIN, professeur..... } Juges
MAGENDIE, agrégé..... } Juges
TRAISSAC, agrégé..... } Juges

BORDEAUX
Imprimerie Moderne de Guyenne
29, Rue de Belfort, 29

1947

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. DUPERIE
Assesseur ..... M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGES, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	DUPERIE. CREYX.
Clinique chirurgicale et gynécologique	CHARRIER.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.
Hygiène	PIECHAUD.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLEE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	N.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale.	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ohptalmologique	BEAUVIEUX.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et clin. des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	N.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.

MM. PERRENS (Maladies mentales), FAUGERE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	DUFOUR.
Physiologie	N.
Médecine générale	BROUSTET. DUBARRY. J.-F. TRAISSAC. SARIC.
Chirurgie générale	MASSE. MAGENDIE. POUYANNE. LAUMONIER.

	MM.
Obstétrique	N. MAHON.
Ophtalmologie	BESSIERE
Oto-Rhino-Laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Physique médicale	REBOUL.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	CASTAGNOU.
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Pharmacie	MESNARD.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.
Chimie médicale	TAYEAU.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSE.
Accouchements	FAUGERE.
Puériculture	PERY.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	CASTAGNOU.

	MM.
Botanique	GIRARD.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	N.
Parasitologie, biologie appliquée.	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	VILLAR. LAUMONIER.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

Dont l'exemple fut pour moi le plus précieux soutien.

A MA MERE

A MON PERE

A MA SŒUR

A TOUTE MA FAMILLE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A Madame le Docteur Irène BERNARD

Qui nous inspira le sujet de cette thèse et dont l'aide nous fut si précieuse.

Hommage respectueux.

A NOS JUGES

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CREYX,

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la Présidence de cette thèse. Hommage de respectueuse reconnaissance.

INTRODUCTION

L'hormonothérapie, par la constance de ses succès, a transformé de façon très nette le pronostic fonctionnel des castrations féminines.

Elle a permis de soulager un grand nombre d'infortunes et d'éviter à certaines femmes de véritables martyres auxquels avec une regrettable fréquence, les excès passés de la gynécologie opératoire les avaient condamnées.

Bon nombre d'auteurs, et non des moindres, ont contesté la fréquence des perturbations graves qu'une ovariectomie bilatérale peut amener dans une existence. Il semble qu'une telle façon de voir ne paraisse pas soutenable. La castration d'une femme en état d'activité génitale s'accompagne, de façon constante, de modifications somatiques et de perturbations fonctionnelles. Cependant, dans cet ensemble symptomatique, on constate que certains facteurs ne manquent jamais; d'autres sont simplement fréquents et certains ne se voient que rarement.

La castration est susceptible d'amener des troubles variés dont les manifestations atteignent les appareils les plus divers de l'organisme (atrophie génitale, trouble neurovasculaires, troubles du métabolisme général, troubles trophiques génitaux importants).

L'intensité de ces troubles est variable, car il se peut qu'au cours d'une opération délicate, on laisse en place des fragments d'ovaire qui continuent à produire ultérieurement des hormones.

Parmi les femmes castrées, il nous arrive d'en voir chez lesquelles les troubles sont manifestes et gênants, d'autres plus rares ne se plaignent presque d'aucun trouble et, exceptionnellement, certaines présentent un syndrome nettement accusé, incompatible avec une vie normale.

Le mécanisme de ces troubles de la castration est complexe et loin d'être encore complètement élucidé dans ses moindres détails. Il est certain que la cause première de ces différentes manifestations est la carence folliculinique dans laquelle se trouve l'organisme après l'ovariectomie. Cette fréquence relative des troubles de la castration explique pourquoi la majeure partie de ces femmes sont justiciables d'une thérapeutique hormonale. Mais comme nous allons le voir, la thérapeutique par implantation de pellets d'œstradiol n'est pas sans présenter des inconvénients, car les hémorragies utérines qu'elles provoquent chez les femmes non hystérectomisées ne sont pas sans danger et dans certains cas extrêmement difficiles à enrayer.

PREMIERE PARTIE

HEMORRAGIES UTERINES FONCTIONNELLES PAR TROUBLE HORMONAL OVARIEN

La théorie des métrorragies fonctionnelles par trouble hormonal ovarien est basée sur les arguments suivants :

— Avant l'ère de l'hormonothérapie, un fait était bien connu : l'ablation des ovaires ou leur stérilisation par la rœntgenthérapie ou la radiumthérapie provoquait l'arrêt des hémorragies ;

— Puis, les progrès énormes de l'hormonothérapie semblèrent prouver l'exactitude du trouble hormonal ovarien:

a) Chez les femmes castrées : on fait apparaître une perte de sang semblable aux règles par l'injection d'hormones ovariennes ;

b) Chez certaines femmes aménorrhéïques : l'injection de folliculine suscite l'apparition des règles ;

c) Chez certaines femmes hyperménorrhéïques : l'injection de corps jaune amène une réduction des pertes ;

d) Dans les hémorragies utérines fonctionnelles par infection génitale, c'est le traitement de l'ovaire par la diathermie et la vaccinothérapie qui guérit le plus rapidement les hémorragies utérines (Cl. Beclère).

e) Les tumeurs de l'ovaire sont assez souvent accompagnées d'hémorragies utérines.

Il semblerait donc logique de conclure que les hémorragies utérines fonctionnelles étaient d'origine ovarienne.

C'est à Terrier que revient l'honneur d'avoir pensé un des premiers au rôle que pouvaient jouer les lésions ova-

riennes dans les hémorragies utérines que Bouilly étudia à la fin du XIXe siècle. A la même époque, Doderlein et Pfannenstiel avaient cherché à établir que l'hyperplasie de la muqueuse utérine était en rapport constant avec un fonctionnement ovarien troublé.

Bouilly envisageait trois groupes :

a) Métrorragies chez les femmes ménopausées depuis quelque temps ayant un kyste simple de l'ovaire dont l'ablation faisait disparaître le syndrome ;

b) Métrorragies provoquées par kystes végétants malins;

c) Métrorragies que l'on rencontre chez les jeunes filles nullipares dues à l'ovarite scléro-kystique, ayant surtout le caractère de ménorragies.

Certains auteurs, tels que Forgue et Massabuau font un rapprochement entre les hémorragies de la ménopause et celles de la puberté, et leur apparition aux périodes extrêmes de la vie génitale est pour eux un argument en faveur de l'origine ovarienne. Ce serait une perturbation, un dérèglement de la sécrétion de l'ovaire qui déclencherait l'hémorragie pathologique. Cependant, on fit des recherches pour arriver à trouver le substratum anatomique qui servirait de base au trouble. De Rouville et Sappey optaient pour une abondance excessive de cellules lutéïniques, alors que Forgue et Massabuau mettent l'accent sur une considérable augmentation des follicules atrésiés. Pour Forgue et Massabuau les hémorragies utérines ont une base anatomo-pathologique, la dégénérescence micropolykystique qu'ils étudient dans leurs travaux sur « l'ovaire à petits kystes ». Ils affirmèrent avoir constaté une augmentation des atrésies folliculaires.

Théorie de Schroeder.

Les relations entre le trouble de l'ovaire et l'hémorragie utérine deviennent plus claires avec la conception de Schroeder. A la suite de multiples opérations, il a été constaté la grande fréquence de l'aspect adénomateux de l'en-

domètre hyperplasié. Il a insisté sur la coïncidence fréquente de l'hyperplasie endométriale avec la persistance d'un follicule ovarien kystique, ainsi que sur l'absence du corps jaune.

Pour Schroeder, ce dernier fait constitue le fait essentiel. On peut tout lui rattacher. On sait que le corps jaune inhibe l'activité de l'appareil folliculaire ; pas un follicule ne peut se développer durant sa phase sécrétoire. Dans le cas d'hémorragie utérine préménopausique, on n'a pas de corps jaune parce que l'on n'a pas eu rupture du follicule dû à l'absence d'ovulation.

La raison de l'absence d'ovulation pour Schroeder doit être le manque de vitalité de l'ovocyte. Ce dernier ne peut digérer la paroi folliculaire non épaissie pour faire sa déhiscence, cependant, il a assez de force pour ne pas subir rapidement la dégénérescence graisseuse. Seuls présenteraient un intérêt, non les follicules atrétiques à parois atrophiques, mais les follicules vrais à parois normales et dont la taille ne dépasserait pas 10 m/m. C'est ce qui explique la présence fréquente d'un ovocyte dans les kystes folliculaires. La follicule persistant sécrèterait continuellement et ferait apparaître à la longue l'hyperplasie glandulaire kystique.

La durée de ces follicules est variable. Les uns resteraient des mois, provoquant une aménorrhée; leur disparition coïnciderait avec la venue des métrorragies qui sont en relation avec la sécrétion de folliculine. D'autres follicules persisteraient moins longtemps. L'intervalle de temps entre le début de l'hémorragie et les dernières règles aurait une durée identique ou plus grande à celle d'un intervalle intermenstruel. Enfin, il y aurait des follicules d'une durée plus courte. Les hémorragies utérines provoquées auraient alors l'aspect de ménorragies. A ce moment, une biopsie de l'endomètre révèlerait une muqueuse hyperplasique avec foyer de nécrose.

Pour Schroeder, les hémorragies utérines fonctionnelles

seraient dues à l'atrésie d'un follicule persistant non rompu donc non remplacé par un corps jaune. On peut assayer de faire un rapprochement de ces hémorragies fonctionnelles de la « non ovulation bleeding » (menstruation anovulaire des singes).

Le mécanisme intime de l'hémorragie serait sous la dépendance de lésions vasculaires. La folliculine aurait-elle un rôle trophique par rapport à l'endomètre? La diminution de l'hyperfolliculinémie produirait une thrombose vasculaire avec névrose de la muqueuse. L'élimination de ces plaques nécrotiques s'accompagnerait de pertes sanguines.

Conceptions nouvelles.

D'autre part, la découverte et l'étude physiologique des hormones ovariennes a éclairé d'une façon nouvelle les troubles de l'évolution de la muqueuse utérine.

Kauffmann et Szarska, par l'injection de 100 mmgr de benzoate d'œstradiol, ont reproduit cette hyperplasie kystique qui serait alors due à un excès folliculinique.

Moulonguet montra que les « kystes actifs » contenant de la folliculine se voient parfois associés à des hémorragies fonctionnelles tandis que les kystes inactifs sans folliculine ne sont jamais accompagnés d'hémorragies.

Alors, on admit que le trouble hormonal de la sécrétion, soit augmentation, soit diminution, pouvait expliquer l'état de l'endomètre et par suite les métrorragies.

Dans quelques cas, Zondeck, en faisant des dosages a révélé la présence en excès, de corps œstrogènes d'où le terme de « métrorragies polyhormonales ». C'est ainsi que progressivement s'est façonné la conception d'hémorragie utérine fonctionnelle découlant, non pas d'une lésion anatomique, mais d'un trouble des fonctions génitales.

Imbert et Mosinger soutenant l'existence de modifications anatomiques : hyperplasie de la muqueuse utérine, parlent

« d'hémorragies corrélatives » et mettent ainsi en relief l'interpendance de l'utérus, de l'ovaire et de l'hypophyse.

Les Américains ont apporté la désignation d'hémorragie fonctionnelle caractérisée par l'irrégularité de la menstruation avec des intervalles allant de 14 à 21 jours, par des allongement de la période menstruelle de 5 à 6 jours et des hémorragies occasionnelles plus fréquentes.

Dans la majorité des cas, l'hémorragie utérine d'origine ovarienne aurait comme point de départ un endomètre en hyperplasie kystique résultant d'un excès de production de substances œstrogènes. Dans l'ovaire, on noterait un grand follicule kystique et pas de corps jaune. La sécrétion œstrogène ne s'arrêterait qu'au moment où la pression intra-kystique donnerait une atrophie des cellules granuleuses.

« Ce sont les progrès de la physiologie gynécologique et de l'histologie en gynécologie qui permettent aujourd'hui de comprendre tous ces faits et de les expliquer. C'est l'étude des hormones ovariennes et l'analyse des modifications périodiques de la muqueuse utérine au cours de la menstruation qui permettent de saisir le mécanisme de la menstruation normale et des hémorragies utérines anormales d'origine ovarienne ».

Becière a poursuivi pendant dix ans l'étude systématique par l'hystéro-salpingographie de tous les cas d'hémorragies utérines sans lésions évidentes, à tous les âges de la vie de la femme. Il a ainsi pu systématiser deux groupes chez les femmes réglées de la puberté à la ménopause :

— Les hémorragies lésionnelles qui se voient dans 25 à 30 p. 100 des cas, relevant de lésions intra-utérines cachées mises en évidence par l'hystérographie : fibromes sous-muqueux, polypes, rétentions placentaires, cancers du corps de l'utérus. Elles accompagnent des lésions salpingiennes décelées par la salpingographie telle l'hydrosalpinx bilatéral.

— Les hémorragies fonctionnelles englobant 60 à

70 p. 100 des cas. L'hystéro-salpingographie ne montre ni lésion utérieure ni hydrosalpinx. La cause de l'hémorragie n'est pas dans l'utérus mais dans l'ovaire. « Il s'agit d'une hémorragie due à un trouble du fonctionnement de l'ovaire qui retentit sur le fonctionnement de l'utérus ».

Fonction hormonale ovarienne.

Nous savons qu'au cours de chaque période menstruelle il se produit successivement des modifications hormonales ovariennes, des modifications de la muqueuse utérine et, pour terminer, une hémorragie utérine. La menstruation normale est sous la dépendance totale de l'ovaire, l'utérus n'intervenant que comme « un simple agent d'exécution » ; ceci est démontré par les faits suivants :

Si à une femme normalement réglée, on fait l'ablation bilatérale des ovaires, sans toucher à l'utérus, on note la disparition des règles.

Si, chez une femme ovariectomisée on fait une greffe ovarienne, dans les cas favorables, on voit la réapparition des règles quelque temps après.

Donc, la production des hémorragies périodiques menstruelles dépend totalement de la fonction hormonale de l'ovaire.

« La menstruation normale est une hémorragie fonctionnelle d'origine ovarienne et hormonale. C'est une hémorragie normale, périodique et régulière ».

Quand la fonction hormonale ovarienne est lésée, troublée, et qu'elle descend au-dessous d'un certain minimum, il se produit trois ordres de faits :

— Des modifications anormales histologiques de la muqueuse utérine.

— Des modifications anormales des hormones ovariennes.

— Des hémorragies utérines anormales.

Ces modifications se produisent dans :

— Ovaires lésés par lésion congénitale ;
— Ovaires lésés par l'infection génitale acquise ;
— Ovaires diminués à la ménopause.

Dans ces cas, on se trouve dans les conditions identiques aux expériences réalisées sur les animaux par Lipschütz :

1° Le fonctionnement hormonal global des ovaires est insuffisant. Il ne freine plus suffisamment le lobe antérieur de l'hypophyse. On a rupture de l'équilibre du couple hypophyse-ovaire.

2° La stimulation devenue excessive de l'ante-hypophyse fait apparaître, au niveau de l'ovaire, des follicules kystiques persistants et l'on note souvent l'absence de corps jaune.

3° La stimulation folliculaire persistante et excessive est la cause, au niveau de l'utérus, de modifications de l'endomètre qui nous apparaît sous la forme d'hyperplasie glandulaire kystique.

L'ensemble de ces troubles semble constituer précisément les hémorragies fonctionnelles par trouble hormonal ovarien.

Il est démontré par la clinique, l'expérimentation opératoire et rœntgenthérapique, par les constatations physiologiques et histologiqques que l'hémorragie utérine fonctionnelle est de même ordre que l'hémorragie normale et ayant pour origine l'ovaire. Mais, peut-on incriminer une relation entre l'hyperplasie glandulaire de l'endomètre et l'hémorragie fonctionnelle ? Schroeder explique l'hémorragie fonctionnelle d'une « façon mécanique » par « sphacèle » de la muqueuse utérine hypertrophiée. Pour Beclère, hémorragie fonctionnelle et hypertrophie de l'endomètre ne sont que deux effets parallèles et parfois simultanés d'une seule cause : le trouble hormonal ovarien. Cette opinion est basés sur le fait que :

— Il y a des hémorragies fonctionnelles sans hyperplasie glandulaire ;

— Des auteurs ont signalé des cas d'hyperplasie sans des hémorragies fonctionnelles ;

— La théorie mécanique de l'hémorragie par « sphacèle » est repoussée par nombre d'auteurs.

Beclère divise les hémorragies fonctionnelles par trouble hormonal ovarien en quatre catégories :

— Hémorragies fonctionnelles par trouble hormonal ovarien en quatre catégories :

— Hémorragie fonctionnelle des jeunes filles vierges.

— Hémorragie fonctionnelle des femmes jeunes par trouble congénital.

— Hémorragie fonctionnelle par infection génitale.

— Hémorragie fonctionnelle des femmes âgées de 40 ans par trouble préménopausique.

Relations des hémorragies utérines fonctionnelles.

Bien que ces hémorragies fonctionnelles soient de types différents et bien distincts, il est cependant intéressant d'étudier les points communs qui les relient entre elles d'une façon assez étroite.

Nous avons déjà vu sur quels arguments Beclère se basait et insistait pour démontrer l'origine ovarienne de ces hémorragies fonctionnelles (opération de Battey-Hegar, rœntgenthérapie, diathermie et vaccinothérapie) - (action favorable de l'hormone lutéïnique dans les cas d'hémorragies fonctionnelles de jeunes filles vierges). Cette origine des hémorragies utérines fonctionnelles, par trouble hormonal ovarien est donc un premier point commun.

Deuxième point commun : ce sont les médifications hormonales ovariennes qui sont à l'origine des hémorragies fonctionnelles. On a bien fait de grands progrès dans l'étude des hormones de l'ovaire, mais il reste cependant à préciser un grand nombre de points délicats tels que, et il est d'une importance énorme, celui du mécanisme hormonal de la menstruation et des hémorragies anormales utérines.

Troisième point commun : ce sont les modifications histologiques de la muqueuse utérine présentant l'aspect d' « hyperplasie glandulaire bénigne ».

En effet, on constate une augmentation et un développement anormal des glandes. Augmentation en nombre, en volume et en de très nombreux points, on aperçoit d'énormes dilatations kystiques. Ceci est si net que l'aspect d'une coupe examinée au microscope est caractéristique à tel point que les Américains lui ont donné le nom de « Swiss cheese » (en fromage de gruyère).

« Cette hyperplasie n'est en somme que l'exagération d'un état normal de prénidation de la muqueuse ». Dans les hémorragies utérines fonctionnelles, cet état de développement des glandes est arnormalement exagéré, de même qu'anormalement persistant, puisqu'on le rencontre encore en dehors des hémorragies.

Cet aspect signe le diagnostic d'hémorragie utérine fonctionnelle.

Un quatrième et dernier point commun : ce sont les images radiologiques que l'on rencontre dans ces différentes catégories d'hémorragies utérines fonctionnelles.

— Tout d'abord, nous pouvons avoir simplement une image de cavité utérine normale.

— Parfois, on voit une image utérine dentelée. Ici, c'est le contour de la cavité qui est anormale. « Il est formé d'une succession de petites saillies contiguës, comme tremblé ». Cet aspect dentelé correspond à l'hyperplasie glandulaire et signe le diagnostic d'hémorragie fonctionnelle.

— Rarement, dans certains cas, l'hypertrophie est tellement prononcée qu'elle présente un « aspect lacunaire » qui pourrait simuler une tumeur maligne mais le curetage biopsique heureusement est là.

DEUXIEME PARTIE

LES HORMONES OVARIENNES

L'activité ovarienne exerce une influence hormonale sur la sécrétion de toutes les glandes endocrines de l'organisme et entraîne de ce fait l'apparition d'hormones en plus ou moins grandes quantités, venant à leur tour exercer une action réactionnelle sur l'ovaire. Il en résulte donc un mouvement endocrinien accompagné de fluctuations rythmiques hormonales, et à la tête duquel préside avant tout l'hypophyse, qui reste le primum movens du fonctionnement de cet ensemble.

La Folliculine.

La folliculine, découverte par Franck en 1921, Allen et Doisy en 1923, B. Courrier en 1924, retrouvée dans l'urine en 1928 par Ascheim et Zondek en Allemagne, par Smith aux Etats-Unis, n'est pas, à proprement parler, une hormone ovarienne. Ce principe se rencontre non seulement chez les femmes, mais encore chez l'homme et dans la plupart des végétaux. En outre, pendant la gestation, le taux de folliculine dans le sang est considérablement élevé alors que l'ovaire se trouve en quelque sorte au repos pendant cette période. D'ailleurs, sa constitution chimique varie suivant le milieu d'où on l'extrait et il convient de distinguer la folliculine provenant du sang ou des urines de celle rencontrée au niveau du parenchyme ovarien. Il y a donc des dénominations différentes.

Collin parle en effet de :

« L'œstrone »ou folliculine proprement dite, ayant pour formule chimique C^{18}, H^{22}, O^2. Elle s'extrait des urines des femmes enceintes, de juments gravides, d'étalons et de certains végétaux.

L'hydrate de folliculine ou « œstradiol » provient du placenta de la femme enceinte ou de ses urines. Sa formule est C18, H24, O3.

Le dihydrate de folliculine ou « œstradiol » s'extrait au niveau de l'ovaire. Il a pour formule C.18, H24, O2. C'est la véritable hormone mise en évidence dans le liquide folliculaire.

Ces différentes individualités hormonales, dont le noyau chimique fondamental est le phénanthrène, dérivent, comme toutes les hormones sexuelles des stérols et plus particulièrement du cholestérol selon la filiation établie par Butenandt. Mais, suivant Dodds, c'est l'œstradiol qui constitue le principe actif rencontré au niveau du parenchyme ovarien, dans le liquide folliculaire. Il est sécrété par les cellules de la thèque interne, qui prend les matériaux nécessaires à son élaboration, dans les capillaires sanguines dont elle est pourvue et parmi lesquels le cholestérol et la folliculine du sang sont les deux facteurs principaux. Donc, d'après Hartemann, l'ovaire intervient dans la transformation, la production, la sécrétion de l'œstradiol. On a réussi à faire sa synthèse sous une forme très active, qui est le benzoate de dihydrofolliculine.

La folliculine dans le sang a un taux variable avec le moment considéré. Celui-ci, croit au fur et à mesure que progresse l'évolution du follicule de De Graaf, atteint une valeur maximum dans l'intermenstrue, diminue brusquement au moment de l'ovulation, reprend lentement sa progression durant l'évolution du corps jaune, atteint un deuxième maximum suivi aussitôt d'une légère diminution puis s'intensifie de nouveau à l'arrivée du follicule suivant en développement.

L'œstradiol se répand dans le sérum sanguin et c'est l'ensemble formé par la folliculine et l'œstradiol qui produit son action sur les organes récepteurs de l'organisme en amenant des réactions cytologiques, suivies de sécrétions réactionnelles de la part du système des glandes endocrines.

Brouha a établi le réflexe hormono-nerveux auquel prenait part la préhypophyse sous l'influence de l'hormone œstrogène. Transmise par le sérum sanguin, cette hormone freine, proportionnellement à sa teneur dans le sang, le centre sexuel de Dohrn et Junkmann, situé au niveau du plancher du troisième ventricule, lequel exerce, par voie nerveuse directe, son influence sur la préhypophyse, qui réagit par des variations de volume de la glande et de ses sécrétions endocriniennes. Il en résulte des régulations fonctionnelles entre l'ovaire et l'hypophyse provoquées par ce réflexe à voie ascendante hormono-neurale et à voie descendante purement hormonale. D'une façon générale, la folliculine est dépressive de toutes les hormones préhypophysaires, de même que de la prolactine et la thyréostimuline. Une diminution de taux de la folliculine dans le sang amène une augmentation de la sécrétion interne de la préhypophyse et réciproquement. Loeb, Kountz, ont montré que de fortes doses de folliculine provoquent un arrêt de l'ovulation; Layani pense que cette action est la conséquence de l'inhibition de la préhypophyse, qui n'envoie plus dans le sang de gonado-stimuline A.

De même, c'est surtout à la période prémenstruelle que des troubles se manifestent parfois dans le sens de l'hyperthyroïde, au moment où la folliculine ne freine pas le centre sexuel de la préhypophyse. Lévi a observé que le métabolisme basal augmente à ce moment d'une façon passagère. Dans cette période prémenstruelle, l'augmentation de volume de la thyroïde est telle que l'on peut soupçonner l'approche des règles.

Le milieu urnaire est toujours plus riche en folliculine

que le milieu sanguin. « L'élimination est à seuil rénal susceptible de certaines variations » (Simonnet). Au cours du cycle menstruel, le taux de folliculine urinaire a été établi par Franck, qui insiste sur la notion d'un premier maximum dans l'intermenstrue vers le quinzième jour qui succède au début de la menstruation précédente, et d'un deuxième maximum plus important, qui précède de cinq à huit jours la menstruation suivante, de l'ordre de 400 U.S. par litre d'urine.

LA PROGESTERONE

La progestérone est une hormone sexuelle qui dérive du cholestérol elle aussi. Elle est sécrétée par le corps jaune menstruel. Corner et Allen ont réussi à purifier l'extrait lutéïnique et à en isoler une substance qu'ils ont appelé « progestive », ayant pour formule chimique C21 H30 O2. Elle exerce un effet freinateur sur la maturation folliculaire. C'est, semble-t-il, par son intermédiaire que le corps jaune exerce son contrôle sur la survie de l'œuf après l'ovulation et pendant la première moitié de la gestation. La sensibilisation du tractus génital par l'oestradiol paraît être une condition de l'efficacité de la progestérone.

De multiples controverses se sont élevées au sujet de l'antagonisme ou de la synergie présentée par ces deux hormones. D'après Zuckerman, une partie de la folliculine inhibe environ cent parties de progestérone. Pour Brouha, « il ne s'agit pas d'une neutralisation résultant du fait de « la combinaison chimique, mais d'un conflit qui s'effec- « tue au niveau des différents récepteurs et dont le résul- « tat dépend à la fois de l'organe récepteur et des quan- « tités d'hormones en présence ». Il y a un autre facteur intervenant, c'est la qualité des hormones susceptible d'expliquer cette contradiction apparente entre leur synergie et leur antagonisme.

Lorsque le corps jaune apparaît dans le parenchyme ovarien, la progestérone qu'il sécrète se trouve en présence de deux hormones qui sont de proches parentes, mais qui, cependant, diffèrent par leur constitution chimique : la folliculine et l'œstradiol. Dès lors, rien ne paraît devoir s'opposer à admettre l'hypothèse d'un antagonisme physiologique entre la folliculine et la progestérone, d'une part, et une synergie fonctionnelle entre l'œstradiol et la progestérone, d'autre part.

Action antagoniste.

L'antagonisme entre la folliculine et la progestérone résulte de multiples constatations : au cours du cycle menstruel le taux de la folliculine dans le sang est très élevé durant la période qui précède l'ovulation, mais, dès la déhiscence du follicule et la formation du corps jaune, ce taux tombe brusquement, reste assez bas pendant la période du corps jaune, pour ne reprendre et augmenter avec son vieillissement. Parallèlement à ces modifications du taux hormonal, la glande thécale, directement influencée par la quantité de matériaux œstrogènes que lui apportent le sang, traduit de façon indirecte par les variations de volumes qu'elle présente l'action de la progestérone sur la folliculine. C'est en l'absence du corps jaune que la thèque-interne s'épanouit et c'est ainsi que chez la femme se trouve être particulièrement développée avant la puberté et au cours de la deuxième moitié de la gestation, alors que précisément le corps jaune gestatif régresse, comme l'a démontré Shickelé.

Au cours de la grossesse, le placenta produit une grande quantité de folliculine que le corps jaune ne peut inhiber et dont l'influence se fait sentir :

— sur l'ante-hypophyse par suppression de l'élaboration de ses gonado-stimulines et de la prolactine provoquant l'absence d'ovulation et de lactation;

— sur l'ovaire, en développant la glande thécale;
— sur l'utérus, en l'hypertrophiant;
— sur les seins, en développant leur parenchyme glandulaire.

Action synergique.

La synergie entre l'œstradiol et la progestérone se voit durant le cycle menstruel. D'après Tassovatz, ces deux hormones se partagent une fonction biologique. Ascheim et Zondek sont arrivés à pratiquer des implantations des différentes régions du follicule et particulièrement de la thèque interne indépendamment de la plus grande partie du contenu folliculaire. Ils ont obtenu chez les femelles castrées les transformations génitales caractéristiques de l'action œstrogène et ont montré que l'œstradiol prenait bien naissance dans les cellules de la glande thécale. Moricard a obtenu avec le liquide folliculaire prélevé par ponction des follicules de greffes ovariennes, une réaction d'Allen-Doisy positive. Ceci explique la présence d'œstradiol qui est constante dans le corps jaune menstruel.

L'œstradiol est indispensable pour préparer le terrain sur lequel agira le corps jaune. Cette hormone est également nécessaire pendant la phase lutéïnique et l'état utérin progrestatif est la conséquence d'une synergie entre la progestérone et l'œstradiol. Elle est nécessaire pour créer l'état de prénidation et en assurer son maintien en attendant l'implantation de l'œuf. Watrin a effectué deux cents ablations de corps jaunes chez des femmes régulièrement réglées et opérées à l'occasion de déviations utérines, et il a constaté que cette exérèse provoque constamment la menstruation 24 heures environ après l'opération. D'après les expériences faites sur le conflit folliculino-lutéïnique par Courrier, il est démontré qu'il faut tenir compte de la nature chimique de l'hormone œstrogène entrant en jeu. En opérant sur le rat castré, il a montré que l'action anti-œstrale de la progestérone ne se révélait qu'avec de très

fortes doses d'œstradiol 200 ou 400 fois plus importantes qu'avec la folliculine. Avec des doses 125 fois plus fortes que celles de la folliculine, aucun effet neutralisant n'a pu être encore enregistré.

Dans ces conditions, suivant Aron, la réciprocité d'action des hormones œstrogènes et lutéïniques implique la notion d'un certain équilibre entre elles, pouvant être rompu, soit en faveur de l'une, soit en faveur de l'autre, selon les plus values qualitatives et quantitatives. Cette notion doit entrer en ligne de compte dans la pathogénie des hémorragies utérines fonctionnelles et particulièrement dans celles dues aux infections de l'ovaire.

TECHNIQUE DES IMPLANTATIONS

A l'heure actuelle, plusieurs techniques d'implantations hormonales sont en présence, différentes les unes des autres par l'appareillage employé, le mode opératoire et le lieu d'élection choisi pour l'implantation.

Nous n'avons pas la prétention de les passer toutes en revue, d'ailleurs, elles ont été fort bien décrites dans la thèse de Pallu (Bordeaux 1946), nous décrirons simplement la technique employée par Madame le Docteur Irène Bernard, Assistante d'hormonologie gynécologique dans le service de clinique gynécologique du professeur agrégé Magendie.

Après avoir utilisé d'une façon constante, pendant une assez longue période, l'appareillage de Huet, le Docteur Irène Bernard emploie une instrumentation simple, facile, peu coûteuse et se composant d'un bistouri à lame étroite, de pinces du type Kocher, d'une sonde cannelée et d'agrafes de Michel.

Bien que la technique soit simple, il faut cependant l'asepsie stricte et rigoureuse qu'exige tout acte de chirurgie si minime soit-il : gants stériles, champs stériles, désinfection soigneuse de la peau, par les antiseptiques courants

(teinture d'iode, mercurochrome). Ceci est important : de l'asepsie stricte ou non dépend, en grande partie, l'élimination ou la conservation du comprimé. L'anesthésie locale suffit amplement; on emploie de préférence la novocaïne simple, l'adrénaline risquant de masquer le saignement que, précisément, il faut éviter (Ameline). Le lieu d'élection est variable selon les auteurs : fosse sous épineuse, flancs, région sus-pubienne, région fessière. Nous préférons la région sus-pubienne, non pas pour suivre en cela l'idée émise par certains auteurs arguant que cette région, voisine des organes récepteurs, permettrait une utilisation plus rationnelle de l'hormone, idée purement théorique et qui ne correspond nullement à la réalité puisque les hormones sont brassées dans la circulation générale et non transmises par imprégnation de proche en proche, mais parce que, disposant d'un capiton graisseux, elle présente aussi l'incomparable avantage, pour une femme, de dissimuler une cicatrice, qui est toujours plus ou moins esthétique, sous le revêtement pileux du mont de Vénus.

Le Professeur agrégé Magendie a une prédilection marquée, comme lieu d'implantation, pour la région fessière haute, au-dessus de la ligne ilio-trochantérienne supérieure, au point de choix des injections intra-musculaire. Cette région n'ayant pas de poils, peut être facilement maintenue aseptique. En outre, si on note une réaction douloureuse, le retentissement fonctionnel sur la marche est nul et insignifiant. D'autre part, il n'y a pas de zone de frottements puisque cela se situe au-dessous de la ceinture.

MODE OPERATOIRE

Une fois les poils rasés et la région sus-pubienne soigneusement badigeonnée de teinture d'iode, on pratique, à l'aide du bistouri à lame étroite, une incision transversale de 3 à 4 cm. de long, parallèle au bord supérieur du pubis. Ceci permet d'aborder le tissu cellulaire sous-cutané, dans

lequel, avec l'aide d'une sonde cannelée, on creusera un certain nombre de tunnels disposés en rayons de roue à partir de l'incision; l'élargissement se fera aisément à l'aide d'une pince de Kocher introduite fermée dans chaque logette et qu'il suffira d'écarter jusqu'à ce que l'alvéole soit apte à recevoir le comprimé, qui sera ensuite poussé minutieusement jusqu'au fond. Puis on vérifie si les « pellets » sont bien isolés les uns des autres. On referme l'incision de la peau par 3 ou 4 agrafes de Michel et l'on termine par un pansement compressif.

DEVENIR DE L' « IMPLANT HORMONAL »

Bien des problèmes restent à résoudre et des écueils à éviter dans la méthode des implantations sous-cutanées. Celui de la résorption, notamment, n'est pas des moindres. Il ne semble pas qu'il ait suffi de donner à ces comprimés une forme leur assurant une surface de résorption constante pour qu'on pût préjuger avec précision l'avenir de ces implantations. Le degré et le mode de compression sont, sans aucun doute, fort intéressants à étudier, de même que le siège de l'implantation, la qualité des tissus, leur vascularisation et leur réaction aux comprimés implantés.

Il semble cependant qu'il y ait deux facteurs sur lesquels nous devons attirer principalement l'attention.

a) **La forme des comprimés:**

Question très controversée, la capacité de résorption étant conditionnée par le rapport de la surface au volume, la plupart des auteurs adoptèrent, pour le calcul facile de cette surface, la forme de disques aplatis. D'autres, préférèrent la forme de batonnets cylindriques ou d'aiguilles creuses de volume et de surface connus. Il n'existe encore dans leur fabrication, au moins à notre connaissance, aucun élément de mesure du degré de compression ni de la dureté des surfaces, facteurs qui mériteraient une étude minutieuse et approfondie.

b) **La réaction locale des tissus :**

A été particulièrement étudiée par Geist, Walter et Salmon à propos des hormones œstrogènes. Ces auteurs trouvent une grande différence entre la réaction nodulaire, qui entoure les cristaux isolés et la réaction fibreuse, qui se forme au bout de quelques jours autour des comprimés. Il s'agit d'une capsule fibreuse avasculaire sans prolifération, ni atypie cellulaire. Elle s'oppose, sans aucun doute, dans une certaine mesure, à l'absorption de l'hormone, dont le taux diminue progressivement avec l'épaisseur croissante de cette surface protectrice. Après trois mois, en ce qui concerne les hormes œstrogènes, l'absorption serait tellement réduite, d'après Geist et Walter, que ses effets sur l'organisme seraient quasiment nuls.

La tolérance des tissus à l'égard de l'œstradiol semble s'avérer excellente, contrairement en ce que l'on observe avec la progestérone et le propionate et l'acétate de testostérone, qui sont souvent rapidement éliminés après leur implantation.

L'ablation des pellets, selon Varangot et Jeandidier, est toujours facile et ces auteurs n'ont trouvé qu'une seule fois une formation capsulaire autour d'un pellet alors que l'autre était relativement libre.

Les comprimés retirés ont été pesés après dessication puis épuisés par un solvant organique et la quantité d'hormones réellement présente pesée après cristallisation. La différence importante de poids observée avant et après la cristallisation trop élevée pour être due aux pertes accompagnant la manipulation, confirme l'existence d'une pénétration du comprimé par les substances organiques.

L'étude des chiffres faite par Varangot et Jeandidier montre que le poids d'œstradiol absorbé par jour est, en gros, proportionnel au poids initial et inversement proportionnel au temps écoulé entre l'implantation et l'ablation. Mais la valeur quotidienne moyenne du poids de l'hormone

résorbé ne doit donner qu'un aperçu très approximatif de la façon dont le pellet est attaqué par l'organisme. Il semble que la résorption doit être relativement plus rapide au début, pour diminuer à mesure que la surface d'attaque se réduit.

Ces auteurs ont aussi fait une analyse histologique des tissus prélevés autour des pellets. Ils ont remarqué, dans un cas où le pellet était nettement encapsulé, que le poids sec après ablation était relativement élevé. L'étude histologique leur a montré que, dans un cas, le tissu contigu au pellet présentait des lésions inflammatoires en foyers, rappelant la cystostéatonécrose de la pancréatite hémorragique. Ce phénomène évoque la mise en liberté de liposes actives au contact de l'œstradiol. Il est possible que ces ferments jouent un rôle dans la résorption de l'hormone dont le mécanisme nous est totalement inconnu.

Ils ont aussi constaté la présence, autour d'un des pellets, d'une capsule intimement adhérente aux cristaux. Cette formation était constituée d'une paroi conjonctive fibreuse serrée, dont les faisceaux étaient orientés concentriquement à la lumière. Dans d'autres cas, un certain degré de fibrose du tissu adipeux adjacent au comprimé a été observée. Jamais ces auteurs n'ont observé de granulome à corps étrangers ou de réaction giganto-cellulaire.

Donc, tous ces faits nous amènent à conclure que l'œstradiol est bien toléré par les tissus.

TROISIEME PARTIE

Observation I.

(Professeur agrégé Magendie.)

Implantation de 50 mgr. d'œstradiol chez une fillette de 14 ans mal réglée. Déclanchement d'une hyperménorrhée d'un mois, puis période d'aménorrhée de quatre mois, suivie de pertes irrégulières très abondantes, qui vont durer près d'un an.

Implantation de testostérone (200 mgr.) s'élimine en partie. 90 mgr. sont cependant résorbés en un mois et donnent une amélioration très nette. Les pertes reprennent sous forme de ménorragies. 30 mgr. de testostérone, puis 20 mgr. seulement par mois suffisent à diminuer les pertes sanguines et à rendre les règles normales.

— F... (Colette), 14 ans, mal réglée (deux fois par mois), de façon abondante, douleurs du bas-ventre, surtout à gauche, maux de tête. Grosse fille à tissu cellulaire chroniquement œdématié, à extrémités cyanosées. Grosses chevilles avec plaques cyaniques, peau des membres inférieurs un peu squameuse.

Traitement par le Lutogyl et la vitamine PP.

Revue deux mois après, en juin 1944, la malade a un peu maigri et s'est développée, mais les règles restent abondantes.

Pendant six mois, la malade cessa le traitement puis le reprend en décembre; les règles reviennent deux fois par mois mais d'une abondance minime. La malade a beaucoup

engraissé, les seins sont volumineux, les jambes épaisses et violacées, asthénie, ralentissement de l'activité.

Un traitement hormonal mixte tyroïde-hypophyse-ovaire donne un bon résultat. La malade a maigri de 1 à 2 kg., l'œil est plus vif, elle est plus en train, les règles réapparaissent normalement avec intervalle d'un ou deux mois.

En mai 1945, devant la difficulté à trouver les médicaments opthérapiques, on propose une implantation hormonale.

Implantation dans le tissu cellulaire, sus-pubien de 50 mgr. de folliculine Roussel, le 3 mai 1945. Le comprimé est bien toléré.

Aussitôt après l'implantation, la malade a eu ses règles très abondantes, presque hémorragiques, avec céphalée.

De mai à septembre 1945, la malade va beaucoup mieux, est active, elle se sent énervée et a des crises de rire, elle est devenue très jeune fille et a perdu son embonpoint anormal (amaigrissement de 8 kg.).

Mais la malade n'a plus ses règles. Pendant trois mois les règles reviennent normales (sept.-oct.-nov.) et la malade maigrit encore de 2 kg. (aménorrhée hyperhormonale ?).

En décembre, les règles reviennent plus régulières et très abondantes. Le petit comprimé n'est plus perceptible sous la peau. Les parents de la jeune fille réclament une nouvelle implantation, mais on refuse de faire de nouveau la folliculine à cause de cette tendance aux hémorragies.

En janvier 1946, la malade a des pertes sanguines très abondantes et on se décide à faire une implantation de 200 mgr. de testostérone Roussel (14 janvier), pour essayer de les freiner. L'implantation n'a aucune action apparente et elle continue de saigner au point de devoir s'aliter. Les pertes durent vingt-quatre jours très abondantes, puis diminuent progressivement. A ce moment, un mois après l'implantation, la petite plaie se met à suppurer et quelques jours après les comprimés s'éliminent. Leur poids est de 110 mgr; elle a donc résorbé 90 mgr. de testostérone en trente jours, soit 3 mgr. par jour.

Revue en mars 1946, la malade va bien et a eu ses règles normales, mais une nouvelle période d'aménorrhée débute ensuite et dure jusqu'en juillet 1946.

En juillet 1946, les règles reviennent peu abondantes mais très prolongées (20 jours).

En août et en septembre 1946 véritables méno-métrorragies. On doit refaire de la testostérone sous forme de trois injections de 10 mg. d'acéto-stérandryl, qui chaque fois freinent nettement l'écoulement.

Peu à peu, les règles diminuent d'intensité. On diminue la testostérone qui est d'ailleurs parfaitement supportée à hautes doses, sans aucune réaction de virilisme.

Actuellement — janvier 1947 — la malade est tout à fait bien, se sent active et bien portante. Les règles sont tout à fait normales, grâce à un traitement préventif de 20 mgr. de testostérone par mois qui sont injectés régulièrement quelques jours avant les époques.

Observation II.

(Docteur Irène Bernard.)

Méno-métrorragies déclenchées chez une jeune fille de 20 ans par implantation d'œstradiol (25 mgr).

Injections d'acéto-stérandryl : les hémorragies disparaissent puis reviennent.

Implantation de testostérone à essayer.

— Mlle B... (Gisèle), jeune fille de 20 ans, vient nous trouver avec sa mère, pour règles irrégulières.

A l'examen, nous constatons qu'elle n'a pas de seins, possède un bassin très étroit, une vulve petite et peu développée, en un mot, elle présente tous les signes d'infantilisme génital et morphologique.

On décide alors de lui faire une implantation de 25 mgr. d'œstradiol. Si les règles deviennent par la suite régulières, par contre, on ne constate aucune effet sur les glandes mammaires (morphologie des seins).

Les règles demeurent normales quelque temps, puis au bout de cinq à six mois apparaissent des métrorragies très importantes malgré le lutogyl ordonné tous les mois au moment du cycle menstruel.

On pratique alors, tous les jours, une injection intramus-

culaire d'acéto-stérandryl (40 mgr.). Les hémorragies cessent puis réapparaissent. Cela dure ainsi pendant quatre mois. Aussi devant l'échec de ce dernier traitement, nous proposons de faire une implantation de testostérone qui, seule, n'a pas encore été essayée.

Mais la malade se refuse à cette implantation et nous la perdons de vue.

Observation III.

(Docteur Irène Bernard.)

Méno-métroragies provoquées par une implantation d'œstradiol chez une jeune fille aménorrhéique.

Implantation de 200 mgr. de testostérone (acétate). Cessation des hémorragies.

Bon résultat.

— Mme X... (Olga), 22 ans, vient à la consultation pour aménorrhée secondaire et pour stérilité.

A l'axamen, nous constatons un tractus génital atrophié; un traitement au Benzo-gynœstryl entraîne l'apparition régulière des règles. Quelque temps après, on pratique une implantation de 50 mgr. d'œstradiol, qui rétablit pendant quelques mois un cycle menstruel normal. Mais, bientôt, au bout de cinq mois, apparaissent des ménorragies qui ont été jugulées par des injections quotidiennes d'acéto-stérandryl (40 mgr.) puis par une implantation de 200 mgr. d'acétate de testostérone.

Après ce traitement, cessation complète des hémorragies, mais aussi une exagération marquée de l'appétit sexuel, dont la malade ne se plaint pas (à noter cependant l'élimination spontanée de deux comprimés au bout d'un mois avec une légère suppuration).

Observation IV.

(Docteur Irène Bernard.)

Implantation de 50 mgr. d'œstradiol chez une jeune femme atteinte d'infantisme génital.

Des ménorragies apparaissent.

Implantation de 100 mgr. de testostérone.

Résultats : cessation des hémorragies.

— Mme V... (Monique), 28 ans, possède une morphologie absolument infantile. Pas de seins, pas de hanches, pas de ventre, pas d'appétit sexuel; sur sa demande pour développer ses caractères sexuels secondaires féminins, on fait une implantation de 50 mgr. d'œstradiol, qui provoque une légère augmentation de la poitrine, mais aussi au bout de quatre mois des ménorragies facilement jugulées par une implantation de 100 mgr. de testostérone bien supportée.

Après ce traitement, la malade constate une transformation notable de sa morphologie sexuelle, mais également ce qui n'est pas à dédaigner, une amélioration très nette de sa frigidité.

Observation V.

(Docteur Irène Bernard.)

Implantation de 400 mgr. de testostérone libre pour combattre des méno-métrorragies déclenchées par une première implantation d'œstradiol.

Résultats excellents. Guérison.

— Mme P... (Marguerite), 28 ans, vient consulter pour stérilité primaire. A l'examen, on trouve un petit utérus presque infantile, sécheresse et étroitesse du vagin, à la biopsie endo-utérine on ne retire pas de muqueuse. La malade est d'abord traitée par l'œstradiol en injections parentérales. Le traitement assouplit le vagin, les rapports ne sont plus douloureux ni la mise en place du spéculum.

Nous pratiquons ensuite une implantation de 25 mgr. d'œstradiol; au bout de trois mois, la malade présente des ménorragies graves, augmentant journellement. Nous décidons alors de lui faire une implantation de 400 mgr. de testostérone libre. Quelques jours après, les méno-métrorragies sont arrêtées, mais la malade qui présentait auparavant une indifférence sexuelle assez accusée constaté une amélioration très nette de sa frigidité avec une souplesse du vagin conservée. A noter également l'apparition d'une pilosité, au niveau du menton, de la lèvre supérieure et sur tout le corps.

Observation VI.

(Docteur Irène Bernard.)

Implantation de 25 mgr. d'œstradiol chez une femme aux environs de la ménopause.

Six mois après, hémorragies.

Implantation de testérone à faire.

— Mme L.. (Marcelle), chirurgien-dentiste, 44 ans, a subi une ovariectomie double pour pyosalpinx important. Conservation de l'utérus.

Trois mois après l'intervention apparaissent des bouffées de chaleur, de la nervosité, etc..

Implantation de 25 mgr. de benzoate d'œstradiol. Tout rentre dans l'ordre; les bouffées de chaleur disparaissent, le caractère de la malade s'améliore; les règles reviennent, peu abondantes, mais régulières. Six mois après les malaises réapparaissent.

Implantation de 50 mgr. de benzoate d'œstradiol six mois après hémorragies.

On fait alors des injections intramusculaires de 40 mgr. d'acéto-stérandryl.

Actuellement (mai 1946), ménorragies constantes par flux.

Un seul traitement s'impose : implantation de testostérone. A faire.

Observation VII.

(Docteur Irène Bernard.)

Castration radiothérapique pour ménorragies.

Implantation de 25 mgr. d'œstradiol.

Ménorragies nécessitant l'exérèse.

— Mlle M..., 20 ans, a présenté, deux ans auparavant, des ménorragies tellement graves que son chirurgien a ordonné la castration radiothérapique. La disparition complète des règles entraînait chez cette malade une véritable psychose. Son chirurgien a demandé de provoquer des règles artificielles par implantation d'œstradiol.

Implantation sous-cutanée de 25 mgr. d'œstradiol : les règles réapparaissent au bout de quinze jours, d'abord nor-

males, puis, soudain, au bout de trois mois, hémorragies utérines importantes, sous forme de ménorragies.

Exérèse du pellet.

Observation VIII.

(Docteur Irène Bernard.)

Ovariectomie bilatérale avec conservation de l'utérus.

Troubles de la castration.

Implantation de 50 mgr. d'œstradiol.

Ménorragies. Exérèse.

— Mme L.., 46 ans, a subi une ovariectomie bilatérale, avec conservation de l'utérus. Cinq mois après l'opération, la malade ressent tous les troubles de la castration.

L'implantation de 50 mgr. d'œstradiol a entraîné la disparition complète des bouffées de chaleur, de la psychose et provoqué des règles normales et régulières pendant trois mois. Mais à partir du 4e mois, la malade présente des ménorragies importantes qui obligent à enlever les pellets.

Observation IX.

(Docteur Irène Bernard.)

Troubles de la ménopause.

Implantation de 50 mgr. d'œstradiol.

Ménorragies.

Implantation de 400 mgr. de testostérone.

— Mme N..., 49 ans, présente tous les troubles de la ménopause : bouffées de chaleur; fatigabilité, psychose.

Implantation de 50 mgr. d'œstradiol avec association de progestérone par voie intramusculaire. L'état général de la malade s'est amélioré pendant trois mois, les règles survenant à époques régulières et en abondance normale. Le quatrième mois, la malade présente des ménorragies. La progestérone à diverses doses croissantes n'a aucun effet. L'hémorragie de plus en plus grave nécessite l'alitement avec anémie importante. Il a fallu 80 mgr. de testostérone injectés quotidiennement en deux fois pour faire cesser l'hémorragie. Dès

que les injections cessent, les hémorragies réapparaissent. Finalement, une implantation de 400 mgr. de testostérone a inhibé définitivement l'hémorragie. L'état général de la malade s'est amélioré presque immédiatement.

Observation X.

(Docteur Irène Bernard.)

Infantilisme.

Implantation d'œstradiol : ménorragies.

Acétate de testostérone : Guérison.

— Mme X..., 28 ans, possède une morphologie absolument infantile : les seins sont petits, les hanches étroites.

Pour développer ses caractères sexuels féminins, on fait une implantation de 50 mgr. d'œstradiol : les seins se développent légèrement mais au bout de quatre mois, sont apparues des ménorragies qui ont été facilement jugulées par des injections parentérales d'acétostérandryl.

Observation XI.

(Docteur Irène Bernard.)

Aménorrhée secondaire.

Benzoate d'œstradiol, puis implantation d'œstradiol : ménorragies.

Acétate de testostérone : Guérison.

— Mme X..., 22 ans, vient consulter pour aménorrhée secondaire.

L'examen révèle un tractus génital atrophié.

Le benzogynœstryl entraîne l'apparition régulière des règles. On pratique ensuite une implantation de 50 mgr. d'œstradiol, qui ,au bout de cinq mois, provoque des ménorragies, qui ont été jugulées par des injections quotidiennes de 40 mgr. d'acéto-stérandryl.

Observation XII.

(Docteur Irène Bernard.)

Stérilité primaire.

Œstradiol : ménorragies.

Testostérone : deux implantations de 480 mgr.

— Mme P..., 28 ans, vient consulter pour stérilité primaire, le 6 avril 1944.

Examen : petit utérus presque infantile. Vagin sec et étroit (dyspareunie). A la biopsie : pas de muqueuse. L'indifférence sexuelle est totale.

Traitement : Le benzogynœstryl assouplit le vagin et fait disparaître la dyspareunie. On implante 50 mgr. d'œstradiol : il en résulte des ménorragies abondantes que l'on combat sans succès par le Lutogyl, le calcium et le stérandryl. On implante 400 mgr. de testostérone : les hémorragies s'arrêtent puis reprennent. Nouvelle implantation de 400 mg. : il s'établit un cycle régulier après une aménorrhée de 205 jours.

Observation XIII.

(*Annales d'endocrinologie*, t. V, n° 1, 1944.)

Prurit et brûlures vulvaires.

Implantation de 25 mgr. d'œstradiol.

Hémorragies.

Ablation.

— Mme S..., 79 ans, ménopausée depuis 37 ans. Depuis plusieurs mois, apparition de brûlures vulvaires.

Atrophie vulvaire sans atrésie vaginale.

Le 7 août 1943; implantation de 25 mgr. d'œstradiol.

Le 9 septembre 1943 : amélioration du prurit et des brûlures.

Le 19 octobre 1943, apparition depuis huit jours de pertes sanglantes.

Excellent état local.

Le 30 octobre 1943, malgré l'absorption de 600 mgr. de prégnéninolone, persistance des hémorragies, de plus en plus importantes.

On pratique l'ablation du comprimé, qui apparaît enkysté.

Les hémorragies cessent le 2 novembre 1943, et tous les troubles réapparaissent.

On met la malade aux injections discontinues de benzoate d'œstradiol.

Observation XIV.

(*Annales d'endocrinologie*, t. V, n° 1, 1944.)

Aménorrhée primaire.

Implantation de 100 mgr d'œstradiol.

Hémorragies.

Ablation des pellets.

— Mme Le M.., 23 ans, aménorrhée primaire. Syndrome adiposo-génital. Taille élevée, embonpoint marqué, empâtement des traits. Aspect eunuchoïde. Aplasie génitale frappante : absence totale de développement mammaire et mamelonnaire, sans poils vulvaires et axillaires; petites lèvres à peine développées, vulve infantile, utérus minuscule, gros comme un crayon, à petit col tapiroïde, situé au fond d'un vagin étroit aux culs-de-sac étriqués.

Pendant deux mois, reçoit 120 mg. de benzoate d'œstradiol sans autre résultat qu'un très léger développement mammaire.

Le 20 décembre 1942, implantation de deux pellets de 50 mg. d'œstradiol. Très rapidement, important développement des seins et du mamelon.

En février 1943, petite hémoragie vaginale. Au milieu d'avril 1943, nouvelle hémorragie, très importante, qui dure un mois sans arrêt, malgré l'administration de 100 mg. de progestérone par voie parentérale.

Le 19 mai 1943 : l'examen gynécologique montre une augmentation de volume frappante de l'utérus, qui a sensiblement les dimensions d'un utérus normal de nullipare. La malade refuse malheureusement la biopsie d'endomètre et l'hystérographie qu'on lui propose.

L'ablation des pellets amène l'arrêt de l'hémorragie. En octobre 1943, on constate que le développement mammaire a persisté, mais que celui de l'utérus n'a pas survécu à l'ablation des cristaux.

Observation XV.

(*Annales d'endocrinologie*, t. V, n° 1, 1944.)

Aménorrhée secondaire.
Implantation de 50 mg. d'œstradiol.
Ménorragies.
Prégnéninolone : arrêt des hémorragies.

— Mme S..., 25 ans. Aménorrhée consécutive à un accouchement remontant à 1942. Un essai de traitement œstrogène reste sans résultat. Bouffées de chaleur importantes. Utérus de volume normal.

Le 19 juin 1943 : implantation d'un pellet de 50 mg. d'œstradiol.

Reçoit, du 1er au 10 juillet 1943, 500 mg. de prégnéninolone. Règles peu abondantes et très douloureuses le 11 juillet. Disparition des bouffées de chaleur.

Reçoit, du 1er au 5 août 1943 et du 1er au 5 septembre 1943, 100 mg. de prégnéninolone, sans que l'arrêt du traitement soit suivi d'hémorragie.

Le 9 novembre 1943 : biopsie d'endomètre : muqueuse légèrement hyperplasique; pas de glycogène.

Le 4 janvier 1944 : saigne d'une façon continuelle depuis le 11 décembre 1943.

Ls hémorragies s'arrêtent par l'administration de 50 mg. de prégnéninolone par jour pendant quatre jours.

Observation XVI.

(*Annales d'endocrinologie*, t. V, n° 1, 1944.)

Aménorrhée secondaire.
Implantation de 100 mg. d'œstradiol.
Ménorragies.
Ablation.

— Mme M..., 22 ans. Premières règles à 13 ans pendant quatre mois. Depuis, aménorrhée totale.

L'administration mensuelle de 25 mg. de benzoate d'œstradiol par voie parentérale a déterminé l'apparition de règles. Utérus infantile.

Le 3 février 1943 : implantation de deux pellets de 50 mg. d'œstradiol.

Trois mois après, présente une hémorragie spontanée très abondante, qui dure pendant quatorze jours. Augmentation très notable du volume des seins.

Un mois après, saigne pendant vingt-huit jours sans arrêt. L'examen montre un utérus nettement augmenté de volume.

En septembre 1943, saigne spontanément pendant huit jours.

Ablation des pellets, le 4 novembre 1943.

Observation XVII.

(*Annales d'endocrinologie*, t. V, n° 1, 1944.)

Hypoplasie mammaire.
Implantation de 100 mg. d'œstradiol.
Hémorragie.
Ablation.

— Mme J..., 32 ans, présente une hypoplasie mammaire et mamelonnaire très marquée. Utérus de volume normal.

Le 25 mars 1943 : implantation de deux pellets de 50 mg. d'œstradiol.

Règles suspendues jusqu'au 5 mai 1943, durent trois jours, peu abondantes; s'arrêtent, puis persistent jusqu'au 15 juin 1943.

Augmentation de volume des seins et du mamelon. Utérus de volume normal.

Arrêt spontané de l'hémorragie pendant un mois, puis reprise de l'hémorragie, le 16 juillet 1943. Un essai de traitement par 600 mg. de prégnéninolone absorbés en dix jours n'est pas suivi de l'arrêt de l'hémorragie. L'utérus est nettement augmenté de volume.

Le 13 août 1943 : ablation des pellets. L'hémorragie s'arrête au bout de quatre jours.

Règles normales un mois après. L'augmentation de volume des seins et du mamelon se maintient.

MECANISME DES HEMORRAGIES

Nous savons que la menstruation non ovulatoire (non ovulation bleeding) rare chez la femme, mais très fréquente chez la guenon pendant les mois d'été est certainement la conséquence d'une chute importante du taux des hormones œtrogènes dans le sang. Le follicule, arrivé à maturation, fournit à l'organisme des quantités importantes de folliculine, qui permettent à l'endomètre d'atteindre un certain développement. L'atrésie progressive qui remplace la rupture folliculaire et l'ovulation dans ce cas particulier, entraîne une chute de la production d'hormone. Lorsque cette sécrétion tombe au-dessous du niveau du seuil folliculinique, l'hémorragie se produit identique dans son essence, au « withdrawal bleeding » des expériences d'Allen sur le Macacus rhésus.

D'autre part, l'interprétation de la menstruation ovulatoire est plus délicate et plus complexe. A la fin du cycle, la dégénérescence du corps jaune amène à la fois une chute importante du taux de la progestérone dans le sang et une baisse brusque de la folliculinémie, car le corps jaune secrète aussi de la folliculine. Les dosages d'hormones ont confirmé ces chutes de concentrations hormonales dans les humeurs dans les jours précédant la menstruation.

Nous savons par l'expérimentation que la suppression de l'une ou l'autre des hormones sexuelles femelles suffit pour déclencher une hémorragie au niveau de l'endomètre préalablement soumis à leur influence. La menstruation ovulatoire est-elle la conséquence d'une chute de la folliculinémie (estrin-deprivation theory d'Allen), la pro-

gestérone n'ayant qu'un rôle surajouté, ou bien la chute du taux de la progestérone est-elle le facteur prédominant, retour à la vieille théorie de Schroder. Les deux théories peuvent se défendre. Actuellement, il semble bien cependant que la chute de la folliculinémie soit le facteur primordial.

C'est cette chute du taux de la folliculine dans le sang, qui est un des phénomènes qui peuvent déterminer la menstruation. Or, dans le cas de l'implantation d'œstradiol, l'organisme est soumis à l'action prolongée et continue de la folliculine.

Dans les cas d'aménorrhée primaire avec infantilisme, l'implantation peut donner l'apparition de caractères sexuels secondaires et des règles, mais ceci est peut-être dû à la sensibilité des récepteurs : ovaires et utérus, alors qu'ils présentent, chez la femme castrée avec conservation de l'utérus, une sensibilité normale, qui provoque l'hémorragie sous l'action permanente de la folliculine.

Comment se fait-il que des hémorragies cycliques existent dans des cas d'aménorrhée primaire alors que l'organisme est soumis à l'action continue de l'œstradiol alors que, comme nous l'avons vu plus haut, on explique l'apparition des règles par une chute du taux de la folliculine dans le sang ?

Y aurait-il dans l'organisme un effet cyclique qui agirait sur le métabolisme des hormones ?

Car l'hormone implantée est sécrétée dans l'urine. Nous avons fait des dosages avant l'implantation. Nous avons trouvé 50 U. I. Un mois après l'implantation, le taux s'est élevé à 100 U. I.

L'implantation de désoxycorticostérone dans l'insuffisance surrénale (maladie d'Addison), implantation qui donne des résultats les plus satisfaisants, entraîne rarement de l'hypersurrénalisme. L'organisme parait consommer et éliminer quotidiennement le taux d'hormones nécessaires.

Toutes ces considérations sont importantes parce qu'elles jettent une lumière nouvelle sur la pathogénie des hémorragies utérines fonctionnelles, qui ne sont pas comme on l'a pensé il y a quelques années, la conséquence de l'hyperfolliculinisme. La quantité de folliculine importe peu, la notion qui parait dominer est l'action prolongée et continue de la folliculine sur la muqueuse réceptive !

CONCLUSIONS

1° L'implantation est dangereuse et à éviter chez les femmes ayant un utérus récepteur, c'est-à-dire chez les femmes castrées avec conservation de l'utérus.

2° Il semble que ce ne soit pas la dose massive qui agirait, mais son action lente et prolongée.

3° L'imprégnation semble rester malgré l'absence apparente de comprimé vérifiée à la radio.

4° Les hémorragies n'apparaissent généralement pas aussitôt après l'implantation, mais trois ou quatre mois après. Cependant, à ce moment-là l'organisme possède déjà le taux d'hormone qui a été implanté.

5° Elles ont le même caractère que les hémorragies utérines fonctionnelles et que les hémorragies accompagnant les fibromes (ménorragies); les règles sont d'abord normales, deviennent plus abondantes et, finalement, se prolongent sans cesse.

6° Elles ne sont pas dues à la surcharge de l'organisme en hormones. Il ne parait pas y avoir accumulation.

7° L'arrêt de ces hémorragies ne s'effectue que par l'administration de testostérone, soit en piqûres (acéto-stérandryl), soit en implantation sous-cutanée ou, en dernier recours, par l'ablation des pellets d'œstradiol.

BIBLIOGRAPHIE

Ameline (C.). — Résultats éloignés de quelques inclusions hormonales. *Annales d'endocrinologie,* t. V, n° 1, 1944.

Bécière (C.). — Les hémorragies utérines fonctionnelles par trouble hormonal ovarien. *La Presse médicale.* 5 mars 1938, p. 347.

— Bases chimiques et physiologiques des hémorragies utérines fonctionnelles par trouble hormonal ovarien. *Bull. de la Soc. de gynéc. et d'obst. de Paris,* n° 6, 1938, p. 405.

— Les hémorragies utérines fonctionnelles d'origine ovarienne par infection génitale acquise. *Bull. de la Soc. de gynéc. et d'obst. de Paris,* n° 7, 1938, p. 507.

— Les hémorragies utérines par trouble ovarien préménopausique et leur traitement. *Monde médical,* n° 925, 1er nov. 1938, p. 831.

— Etiologie et pathologie des hémorragies utérines d'origine ovarienne. *Bull. de la Soc. de gynéc. et d'obst. de Paris,* n° 10, déc. 1937.

Bernard (Irène). — Fonction ovarienne et milieu vaginal. *Progrès médical,* 24 août 1942.

— Sur l'implantation d'hormones. *Gynéc. et obst.,* t. 43, nos 10-11-12, 1943, p. 184.

— Sur les hémorragies utérines provoquées par les implantations d'œstradiol chez les femmes non hystérectomisées. *Gynéc. et obst.,* t. 44, 1944-1945, n° 10, p. 349.

Coujard (R.). — Le rôle du sympathique dans les actions hormonales. *Bull. biol. France et Belgique,* 1943, t. 77.

COTTE (G.). — Troubles fonctionnels de l'appareil génital. Masson, 1928.

DEANESLY (R.). — La dépression de l'activité hypophysaire par l'implantation de comprimés d'œstrone et d'œstradiol. *Journ. of endocrinology,* 8 mars 1939, I, p. 36-48.

DEANESLY (R.) et PARKES (A. S.). — Expériences sur l'administration d'hormones par l'implantation sous-cutanée de comprimés. *Lancet,* 10 sept. 1938, 2, p. 605-608.

FLUHMANN (C. F.). — Ovarian injury as cause of uterine bleeding. *West. J. Surq.,* 43, 70-75, févr. 1935.

GEIST (S.-H.). — La réaction tissulaire à l'implantation de cristaux et de pellets d'hormones œstrogènes. *Proc. of Soc. for Exp. a Med.,* 1940, 43, p. 712-718.

GEIST (S. H.), WALTER (R. I.) et SALMON (U. J.). — La réaction tissulaire à l'implantation de cristaux et de pellets d'hormones œstrogènes. *Proc. of Soc. for Exp. a Med.,* 1940, 43, p. 712-718.

GENNES (L. DE). — Le traitement des insuffisances glandulaires par les implants sous-cutanés d'hormones. *Paris médical,* 30 août 1942, p. 20.

HAKIM (Ged.-L.). — Thèse Paris 1943.

HUET (J.-A.). — L'implantation sous-cutanée d'hormones technique du domaine de l'endocrinologie. *Archives hospitalières,* n° 9, 10 mai 1943, p. 153.

— Les inclusions hormonales en gynécologie. *Revue française de gynéc. et d'obst.,* n° 3, mars 1944.

KNEER. — Cause et traitement des métrorragies ovariennes. *Journal de chirurgie,* 1941, t. 57, n° 4, p. 46.

MEUNIER (P.). — Quelques variétés d'hémorragies utérines fonctionnelles. *Journ. de l'Hôtel-Dieu de Montréal,* janv.-févr. 1940, n° 1, p. 54.

MOCQUOT (P.). — La conception des métrorragies d'origine ovarienne et ses limites. *Revue française de gynéc. et d'obst.,* sept.-oct., n°s 9-10, p. 225-245.

MICHON (P.). — Trocart pour implantation d'hormones. *La Presse médicale,* 9 oct. 1943, n° 38, p. 566.

PIETTE (E.). — Les hémorragies utérines. *L'Union médicale du Canada,* nov. 1938.

POUMAILLOUX. — L'implantation sous-cutanée de comprimés d'hormones. *Presse médicale,* 27-30 août 1941.

PORTES-VARANGOT. — Considérations sur la menstruation artificielle par injections de benzoate d'œstrasiol. *Presse médicale,* 25 juin 1941, p. 691-693.

PROUST (R.), MORICARD (R.) et RODIER (P.). — De l'élévation du taux de l'hormone antéhypophysaire dans les urines dans les cas de métropathies d'origine ovarienne. *Gynéc. et olst.,* 31, 1er-7 janv. 1935.

RENAUDIN (H.). — Thèse Nancy 1939.

SCHRENS (U.-T.). — Points de vue généraux sur la technique et le dosage dans l'implantation de comprimés d'hormones. *Klinische Wochenschrift,* 16 oct. 1945.

SEIMEANN, ADAME et STEANU. — La pathogénie et le traitement des métrorragies d'origine ovarienne. *Spitalul.,* juill.-août 1937, p. 294.

SEMO-MORENO. — Thèse Bordeaux 1945.

TURPAULT. — Implantation sous-cutanée d'hormones. *Presse médicale,* n° 9, 6 mai 1944.

VARANGOT. — Considérations sur la notion de métropathie d'origine ovarienne. *Bull. de la Soc. de gynéc. et d'obst.,* 27, 359-364, mai 1938.

VARANGOT (J.) et JEANDIDIER (H.). — Les voies d'introduction de l'œstradiol et de son ester benzoïque dans l'organisme humain. *La Semaine des hôpitaux de Paris,* n° 33, 7 sept. 1945.

WALTER (R. I.), GEIST IS. H.) et SALMON (U. J.). — Taux d'absorption et effets biologiquqes des pellets d'œstradiol et de benzoate d'œstradiol chez la femme. *Proc. of Soc. for Exp. biol. a med.,* 1940, 44, p. 314-318.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
DUPERIE.

Vu : Bon à imprimer :
Le Président,
CREYX

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 26 juin 1947.
Le Recteur,
MARCHAND

Imprimerie Moderne de Guyenne, Bordeaux.